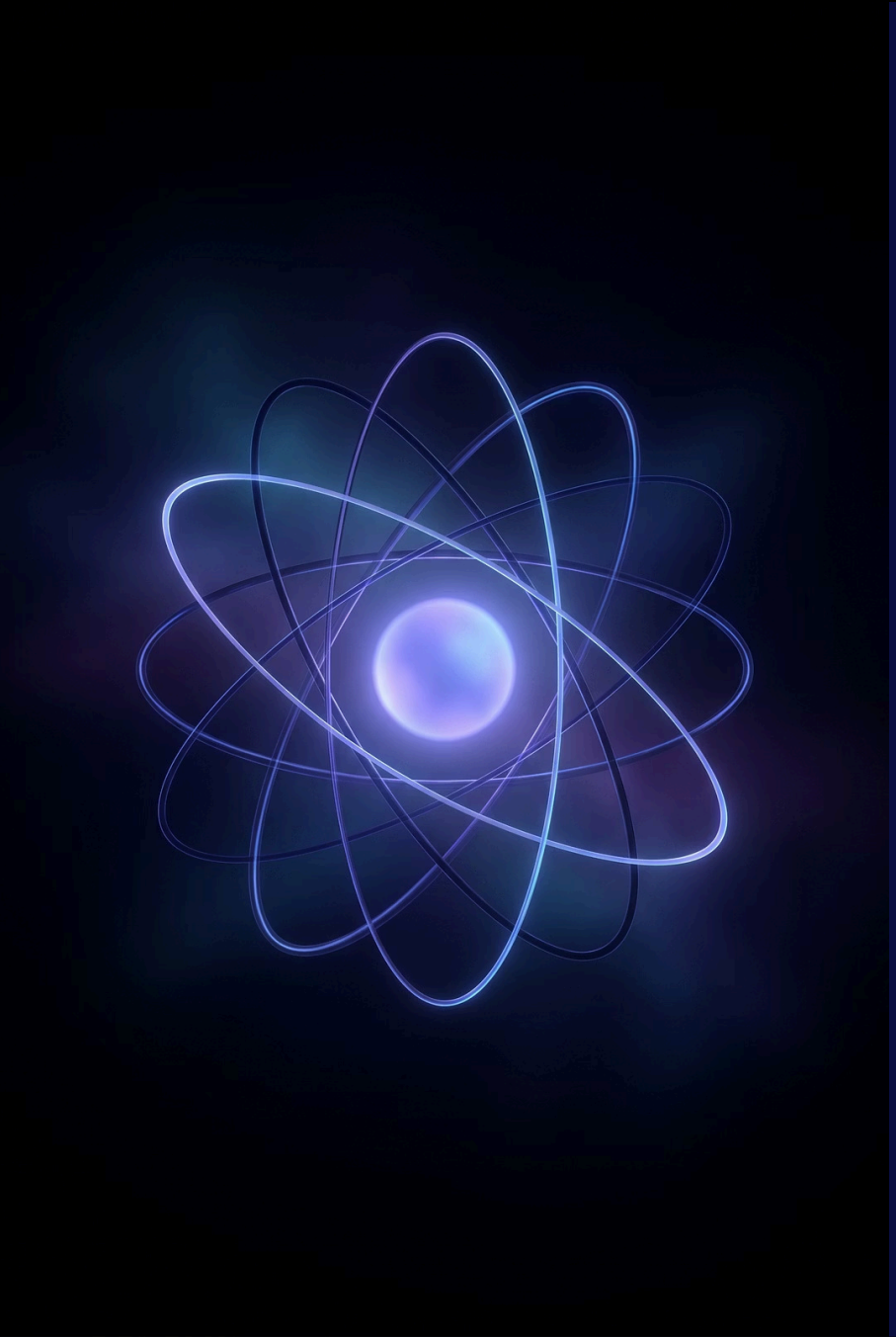
Friedel-Crafts Reaksiyonları

Moleküler İnşanın Mekanizması ve Hikmeti

Ders Sunumu — *Teradigma*



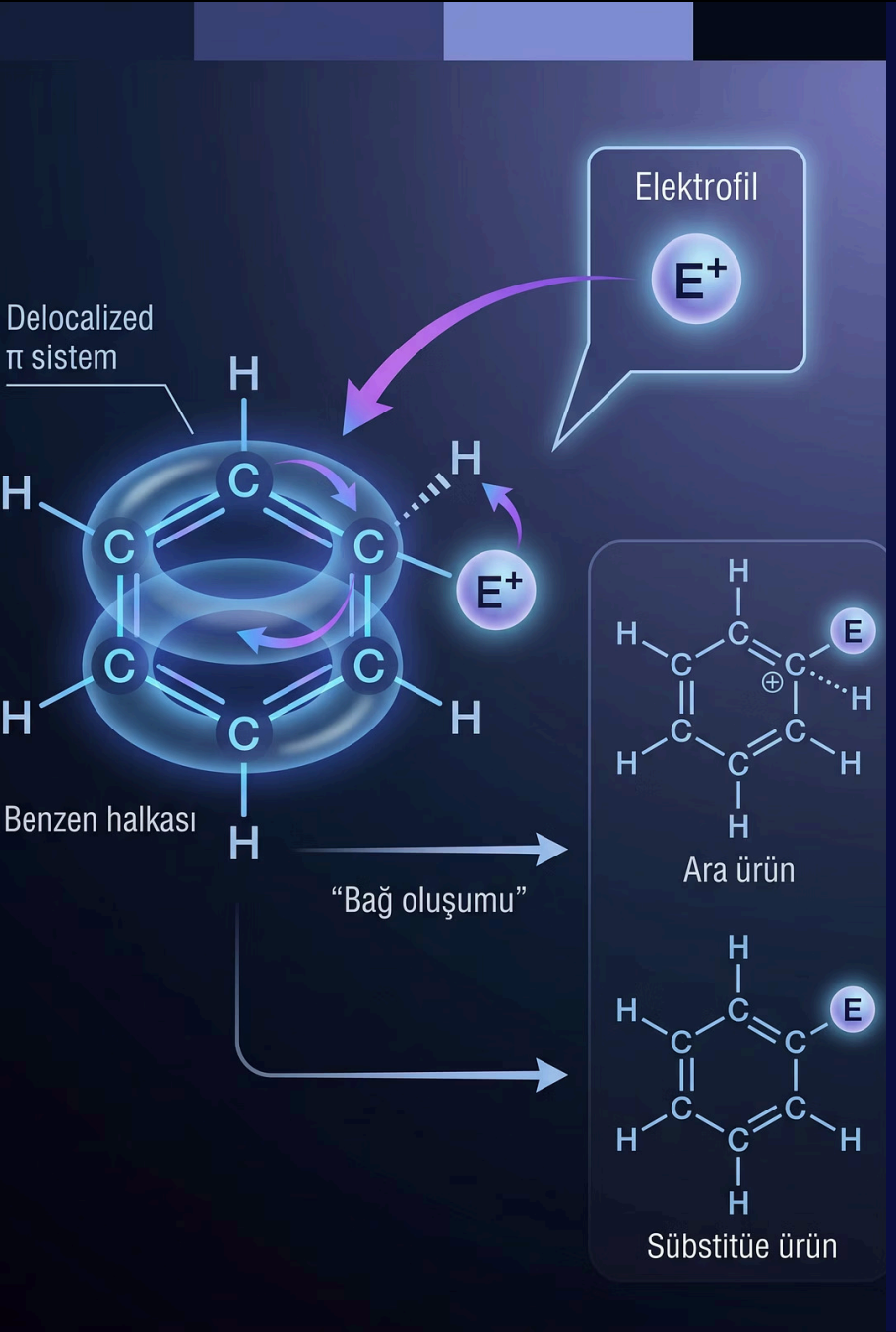
Atom Nedir ki Bu Kadar İş Yapar?

Benzen, alüminyum klorür, bir klorür tuzu — bunların her biri tek başına cansız, şuursuz, iradesiz maddelerdir.

Ama bu üç madde bir araya getirildiğinde ortaya **İbuprofen** çıkar: ağrıyı dindirir.

Ya da **Donepezil** çıkar: hafızayı tazeler.

> Acıyı ve hafızayı bilmeyen kör atomlar, nasıl olur da tam bunları çözen molekülleri inşa eder?



Friedel-Crafts Reaksiyonu Nedir?

Aromatik bileşiklerin (arenlerin), alkil ya da açil halojenürlerle, güçlü bir Lewis asidi katalizörü eşliğinde tepkimeye girerek yeni **Karbon-Karbon (C-C) bağları** oluşturduğu temel bir kimyasal süreçtir.

Köklü Yöntem

Organik sentezde en eski ve en güçlü yöntemlerden biridir

İki Ana Tür

Alkilleme ve **açilleme** olmak üzere iki temel türü vardır

Uygulama Alanları

İlaç üretimi, petrokimya ve malzeme biliminin temelini oluşturur

HOMO-LUMO: Enerji Merdiveninin Basamakları

Reaksiyon, iki enerji katmanı arasındaki elektron aktarımıyla başlar:

> İki bina arasında geçiş yapmak için enerji farkının aşılabilir olması gerekir. Fark çok büyükse, elektronlar karşı tarafa geçemez — reaksiyon gerçekleşmez.

HOMO

Aromatik halkanın en yüksek dolu moleküler orbitali — dolu olan üst kat

LUMO

Elektrofilin en düşük boş moleküler orbitali — boş olan alt kat

Benzen Neden Bu Kadar Kararlı?

Benzen halkası, altı karbon atomunun elektronlarını ortaklaşa kullandığı, son derece kararlı — adeta **zırhlı** — bir yapıya sahiptir.

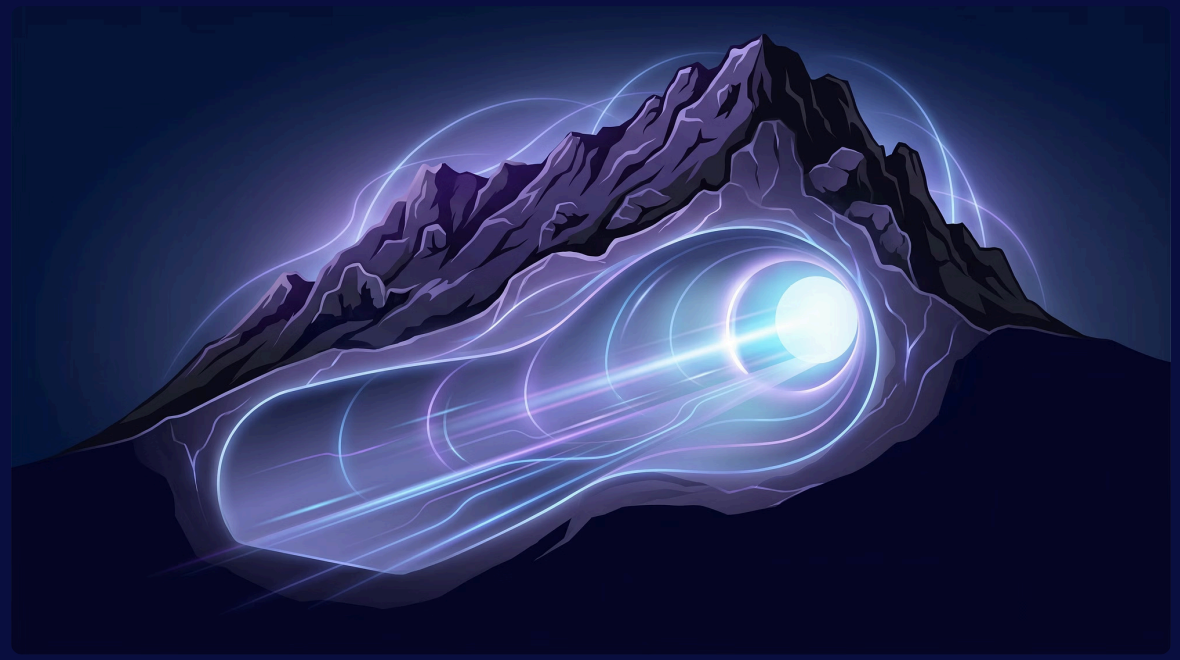
HOMO-LUMO Aralığı

Yaklaşık 5–6 eV civarında hesaplanmıştır; oldukça geniştir

Koruyucu Bariyer

Bu geniş aralık, benzenin rastgele reaksiyonlara girmesini engeller

> Eğer bu kararlılık olmasaydı, canlılığın temel molekülleri en ufak bir ısı değişiminde parçalanırdı.



Katalizörün Rolü: Dağın İçinden Tünel Açmak

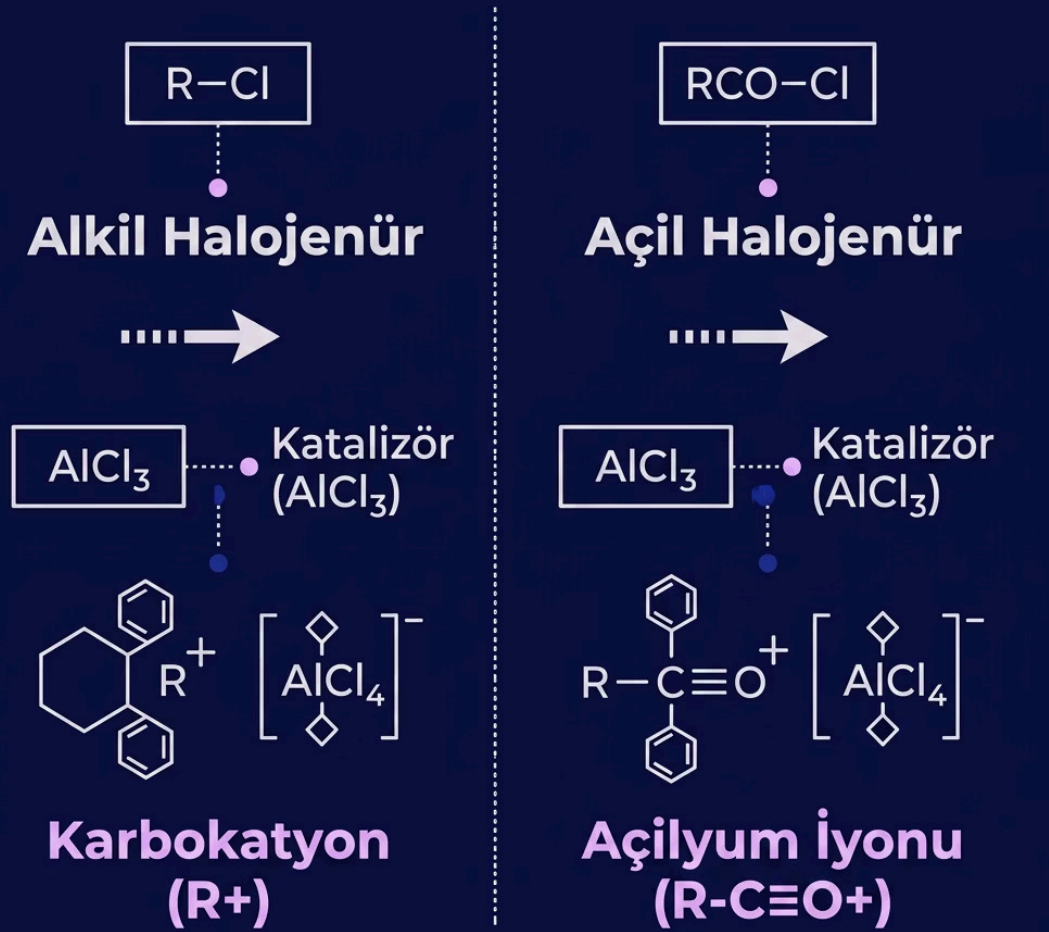
$AlCl_3$, $FeCl_3$ veya BF_3 gibi **Lewis asitleri**, elektrofilin LUMO enerjisini düşürür.

- LUMO enerjisi düştükçe, benzenin HOMO'su ile arasındaki enerji farkı daralır
- Sanki karşı binanın giriş katı aşağıya indirilmiş gibi, elektron transferi mümkün hale gelir
- Bilimsel literatürde bu durum "dağın içinden tünel açmak" olarak tanımlanır

> Katalizör, reaksiyonu "yapan" değil; yapılması için zemin hazırlayan bir araçtır.

Adım 1 — Elektrofilin Aktivasyonu

Lewis asidi katalizörü, alkil veya açil halojenürle etkileşime girer ve reaktif bir elektrofil oluşur:

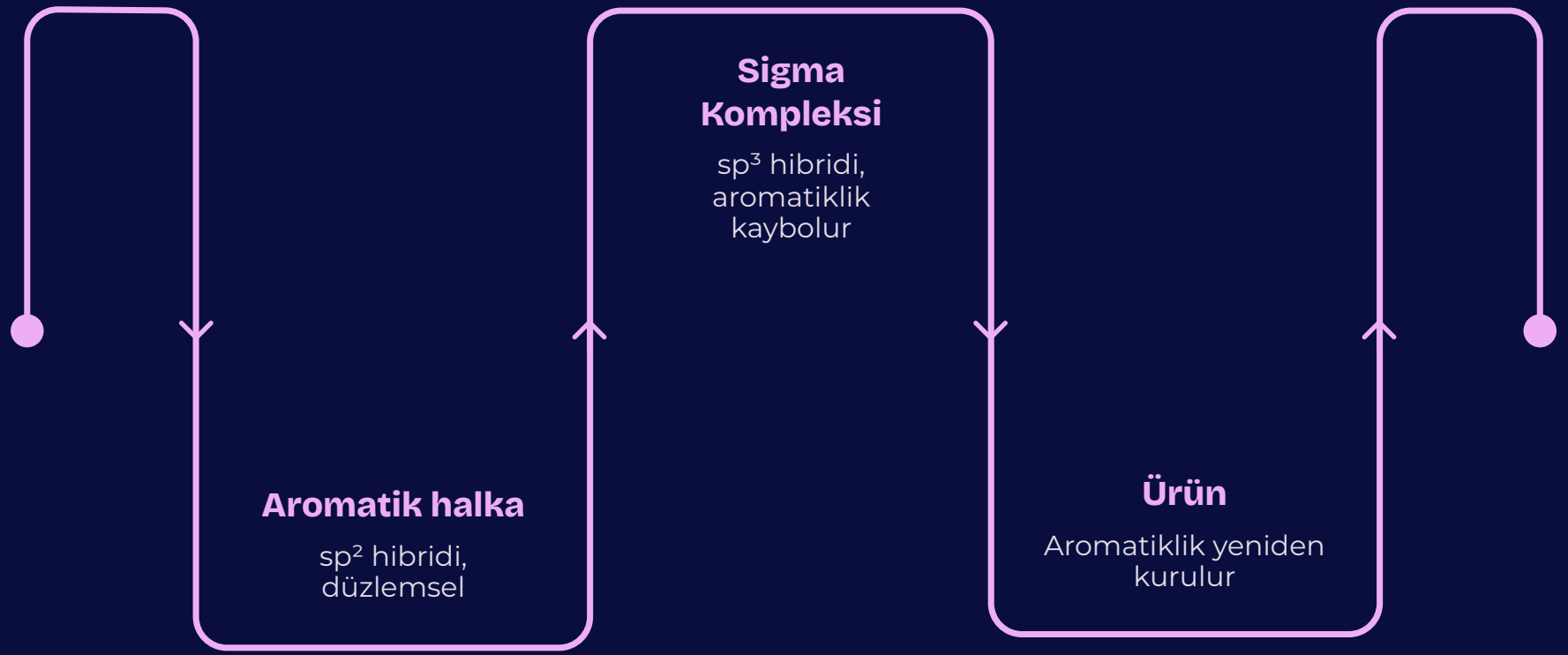


Açilyum iyonu, karbokatyona göre daha kararlıdır ve yapısını koruyarak hedefe ulaşır — inşaatta şeklini bozmayan bir tuğla gibi.

Açilyum iyonunun rezonans kararlılığı, onu alkilleme reaksiyonlarındaki karbokatyondan çok daha güvenilir bir elektrofil yapar. Bu nedenle açilleme reaksiyonları daha öngörülebilir sonuçlar verir.

Adım 2 — Sigma Kompleksi: Geçici Denge Bozukluğu

Aromatik halka, aktive edilmiş elektrofili yakalar; bu aşama reaksiyonun **hız belirleyici basamağıdır.**



Halkadaki bir karbon sp^2 hibridinden sp^3 hibridine geçer; halka düzlemselliğini ve aromatikliğini geçici olarak kaybeder. DFT hesaplamalarına göre bu adımın aktivasyon enerjisi yaklaşık **36 kcal/mol**'dür.

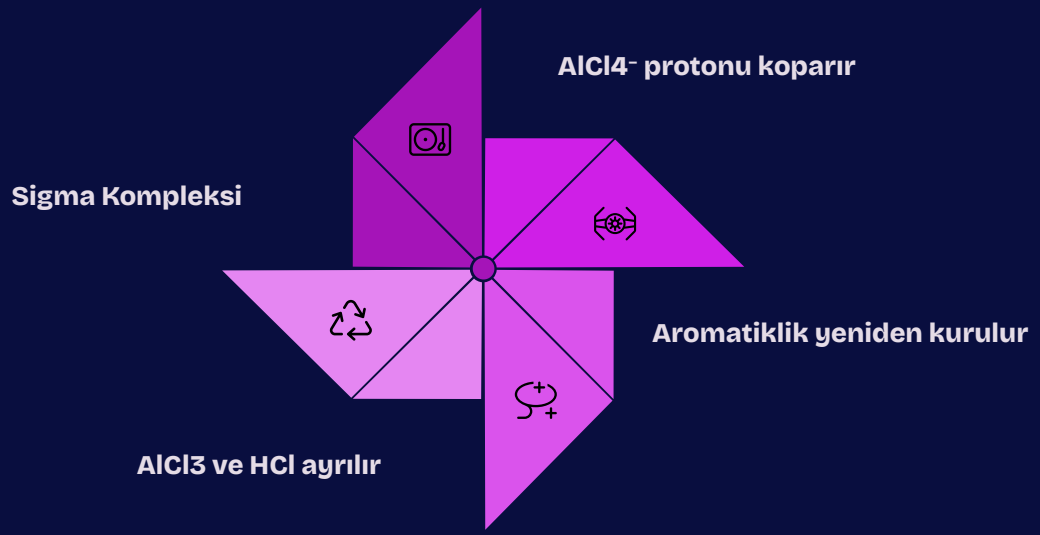
Adım 2 — Yüksek Enerji Bariyerinin Hikmeti

36 kcal/mol'lük bu bariyer, tesadüfi bir zorluk değil, **hayati bir emniyet kilididir.**

> Eğer bu bariyer daha düşük olsaydı, DNA ve proteinlerdeki aromatik halkalar sürekli istenmeyen reaksiyonlara girer, genetik bilgi bozulur ve canlılık sürdürülemezdi.

Reaksiyon, yalnızca "görevli" katalizörler varlığında ve ihtiyaç duyulan anda gerçekleşir.

Adım 3 — Aromatikliğin Yeniden Kurulması



Mekanizmanın Özeti

- Ortamdaki $AlCl_4^-$ iyonu, geçici karbona bağlı protonu (H atomunu) koparır
- Serbest kalan elektronlar halkaya geri döner; aromatik sistem yeniden kurulur
- Bir hidrojen gitmiş, yerine bir karbon grubu gelmiş; halkada köklü bir değişim gerçekleşmiştir
- Katalizör $AlCl_3$ ise HCl oluşturarak ayrılır ve yeniden kullanıma hazır hale gelir

Katalizörün geri kazanılması, reaksiyonun ekonomik ve çevresel açıdan sürdürülebilirliğini sağlar.

Orbital Yönlendirmesi: Doğru Açının Önemi

Reaksiyon gerçekleşmesi için sadece enerji yetmez — moleküllerin **uzayda birbirine yaklaşma açısı** da kritiktir.

Orbital Steering

Yörünge Yönlendirmesi teorisi: moleküllerin uzaysal yaklaşma açısının reaksiyon hızını belirlediğini açıklar

10 Derecelik Sapma

Yalnızca 10 derecelik bir sapma bile reaksiyon hızını binlerce kat düşürebilir

İğne Deliği Metaforu

İpliğin iğne deliğinden tam doğru açıyla geçmesi gibi, moleküller de "doğru yörüngeden" yaklaşmak zorundadır

> Kör atomların kendi kendilerini bu hassasiyetle yönlendirmesi imkânsızdır; bu, ancak üstün bir İlim ve İradenin tecellisi olabilir.

Bölgesel Seçicilik: Halkanın Hangi Noktası?

Seçiciliği Belirleyen İki Etki

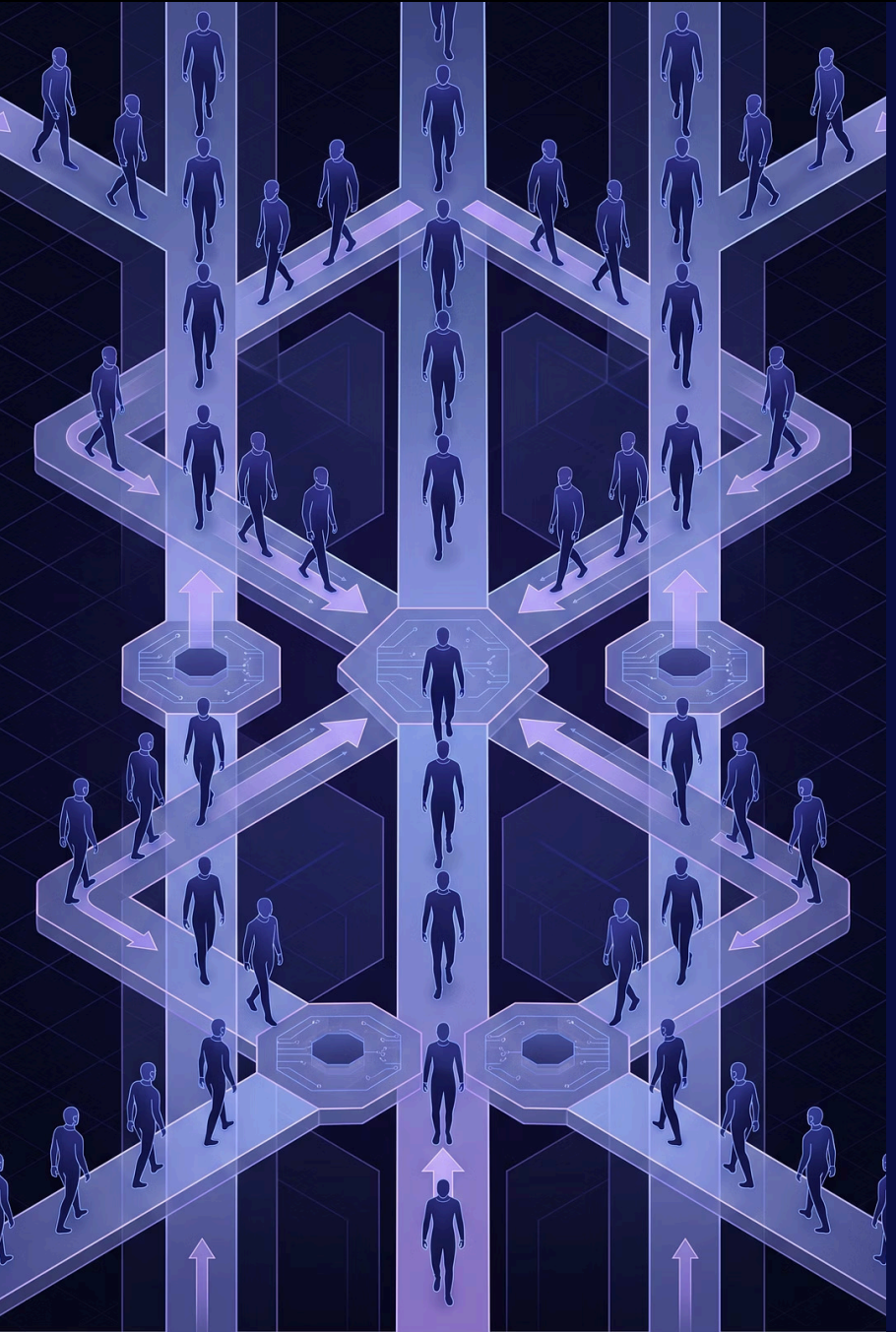
Elektronik Etki

Elektron verici gruplar, orto ve para konumlarındaki elektron yoğunluğunu artırır; bu noktalar elektrofile "cazip" gelir

Sterik Etki

Orto konumu mevcut gruba çok yakın olduğundan yer darlığı (sterik engel) oluşur; genellikle para konumu tercih edilir

Anisolün açillenmesi %99'un üzerinde seçicilikle para konumunda gerçekleşir.



Seçicilik: Kanunun İşleyişi

Cansız atomların sterik engelleri "hesaplayarak" en rahat pozisyona yönelmesi veya elektronik yoğunluğun yüksek olduğu bölgeye akması:

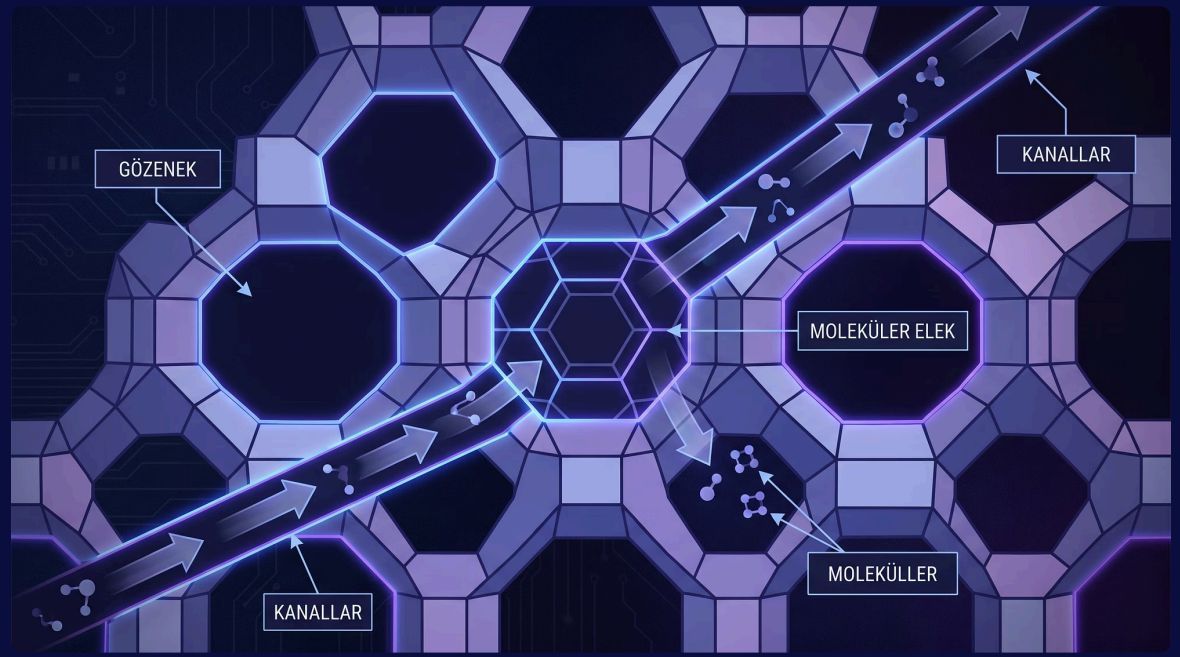
> Bu davranış, maddeye içkin bir şuurdan değil, maddeye hâkim bir kanunun (Sünnetullah) işleyişinden kaynaklanır.

Atomlar, bir kanunla çalıştırılmış sadık memurlardır.

Geleneksel Katalizörlerden Yeşil Kimyaya

Geleneksel homojen katalizörler ($AlCl_3$), su ile bozulduğunda büyük miktarda asidik atık bırakıyordu ve reaktant kadar çok kullanılması gerekiyordu.

Günümüzde geliştirilen **heterojen katalizörler** bu sorunu çözer:



Zeolitler

Kristal yapılarındaki düzenli mikroskobik gözenekler sayesinde yalnızca belirli boyuttaki moleküllere geçiş izni verir — moleküler elek gibi

MOF'lar

Metal-Organik Çerçeveler: Sünger gibi gözenekli yapılarıyla reaktanları içlerine alır, reaksiyonu tamamlar, ürünü salar; tekrar kullanılabilir

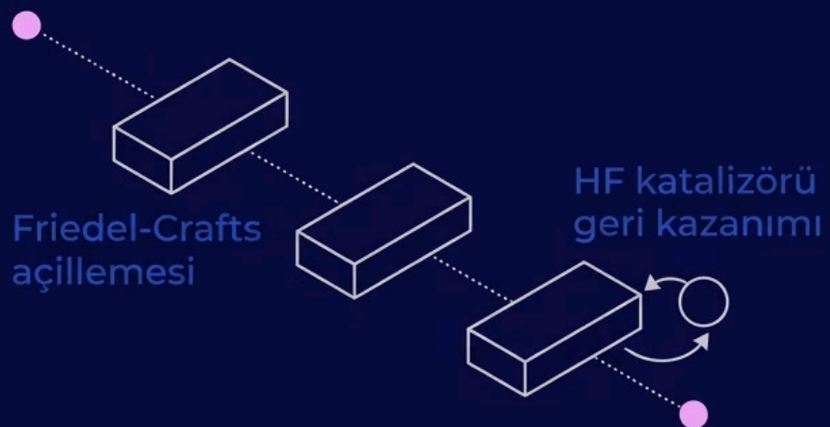
İbuprofen: Atom Ekonomisi Dersi

Atom ekonomisi, reaksiyona giren atomların ne kadarının ürüne dönüştüğünü ölçer — kek tarifindeki malzemelerin ne kadarının keke girdiği gibi.

Boots Prosesi (1960’lar)

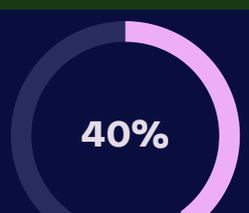
6 basamaklı kompleks proses. Atomların %60’ı atık, atom ekonomisi %40.

BHC Prosesi (1990’lar)

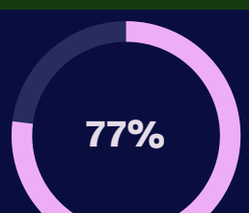


3 basamaklı verimli proses. Atom ekonomisi %77, geri kazanımla %99’a ulaşır. EPA ödülü.

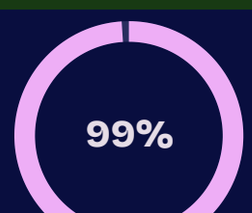
Bu süreç, ABD Çevre Koruma Ajansı (EPA) tarafından ödüllendirilmiştir.



Boots Prosesi
1960'lar — 6 basamaklı eski yöntem



BHC Prosesi
1990'lar — 3 basamaklı yeşil yöntem



Geri Kazanımla
HF katalizörü kapalı döngüde geri kazanılır

Donepezil: Hafızaya Açılan Kapı

Alzheimer tedavisinde kullanılan Donepezil, beyindeki asetilkolin adlı haberci molekülü (nörotransmitter) parçalayan **asetilkolinesteraz** enzimini bloke eder.

Enzim Yapısı

Enzimin aktif bölgesi yaklaşık 20 Angstrom derinliğinde dar bir boğaz şeklindedir

Pi-Stacking Etkileşimi

Donepezil, aromatik halkaları sayesinde enzimdeki triptofan kalıntılarıyla **π–π** etkileşimleri kurarak bu boğazı kilitler

Amaçlılık

Molekülün bu özel cebe tam oturacak şekilde tasarlanmış olması ve Friedel-Crafts reaksiyonlarıyla inşa edilmesi, tesadüfle açıklanamayacak bir amaçlılığa işaret eder

Donepezil'in İnşası: Friedel-Crafts'ın Rolü

Donepezil sentezinin kritik adımı olan **5,6-dimetoksi-1-indanon** yapısı, molekül içi (intramoleküler) Friedel-Crafts açillemesiyle oluşturulur.

> Molekül kendi kuyruğunu ısırarak bir halka kurar.

Bu halka, ileride enzim boğazına tam oturacak iskeletin çekirdeğidir. Önce inşa edilmeden, sonuç mümkün değildir.

İntramoleküler Friedel-Crafts açillemesi, molekülün kendi üzerine kapanarak halkalı yapı oluşturmasını sağlar — bu, Donepezil'in biyolojik aktivitesi için vazgeçilmezdir.

Zehirden Güle: Benzen ve Asetofenon

Benzen tek başına kanserojen ve toksik bir maddedir.

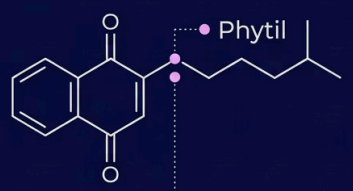
Friedel-Crafts açillemesiyle üzerine bir asetil grubu (bir karbon, bir oksijen) eklenir ve ortaya **Asetofenon** çıkar: portakal çiçeği kokan, parfümeride kullanılan zarif bir esans.

> Maddenin mahiyeti, atomların sayısında değil; o atomlara yüklenen nitelikte gizlidir. Aynı atomlar, farklı dizilimlerle bambaşka özellikler taşır.

Hücre İçinde Friedel-Crafts: Enzimler ve Biyokataliz

Canlı hücrelerde de Friedel-Crafts benzeri mekanizmalarla C-C bağları kurulur — ancak burada katalizör aşındırıcı metal tuzu değil, hassas protein yapılı enzimlerdir.

1) K1 VİTAMİNİ SENTEZİ



Friedel-Crafts alkillemesi

Naftokinon halkasına fitil zinciri eklenir. Fotosentez ve kan pıhtılaşması için kritik.

2) PRENİLTRANSFERAZLAR

İzoprenoid grupların eklenmesi

Flavonoid ve triptofan moleküllerine eklenir. Kanser tedavisi ve antibiyotik ilaçları üretir.

Biyolojik Katalizörler

Hücre içindeki enzimler, laboratuvar koşullarında kullanılan metal tuzlarının aksine, son derece seçici ve hassas biçimde çalışır. Aynı temel mekanizma — elektrofilik aromatik sübstitüsyon — hem yapay sentezde hem de canlı sistemlerde işler.

Bu paralellik, kimyasal kanunların evrenselliğini ve canlı sistemlerin bu kanunları ne kadar ustalıkla kullandığını gösterir.

Şalkon Sentaz: Moleküler Dokuma Tezgahı

Bitkilerin rengini ve antioksidan korumasını sağlayan **flavonoidleri** üreten **Şalkon Sentaz (CHS)** enzimi, bir dokuma tezgahı gibi çalışır.

Hammadde Birleşimi

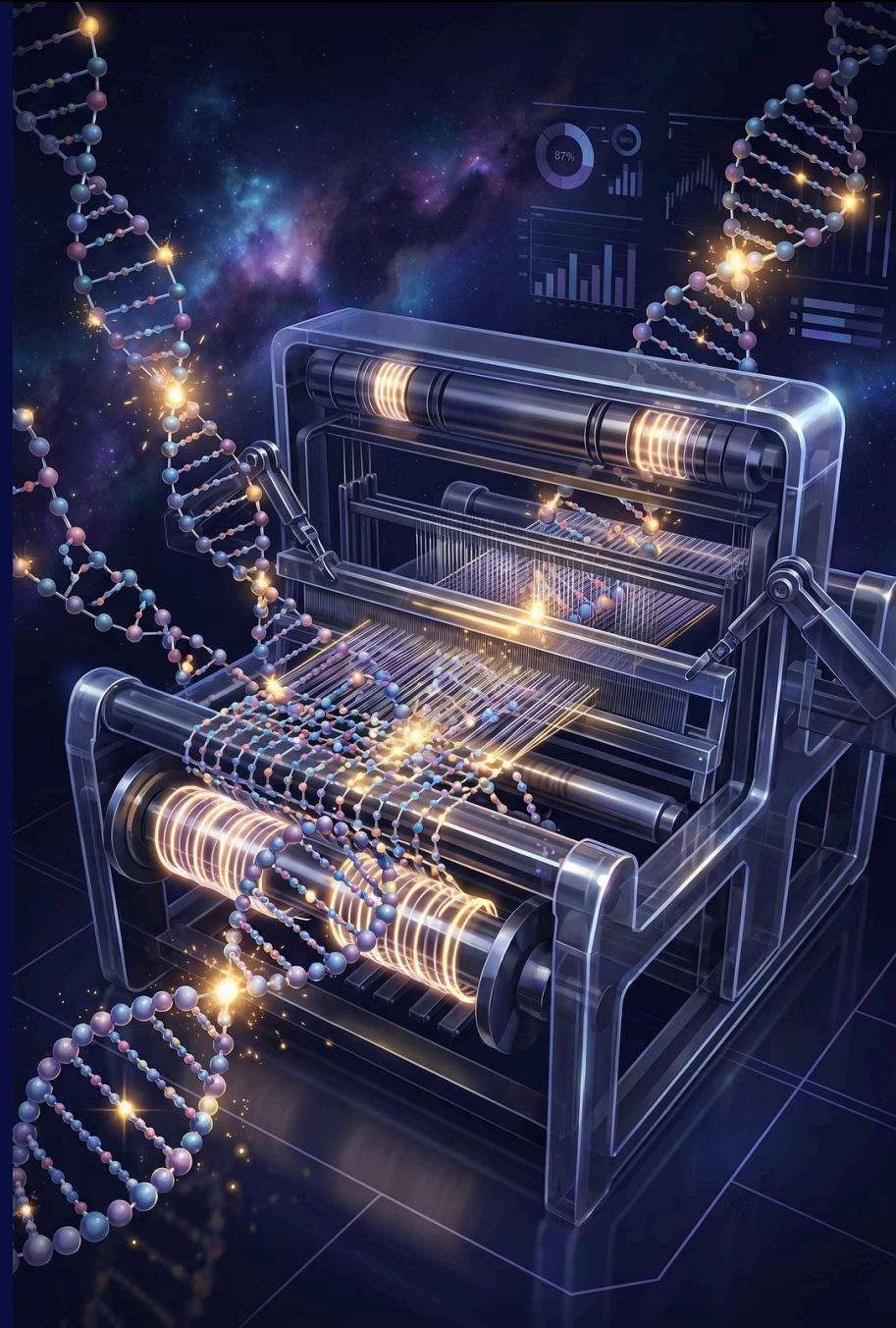
p-Kumaril-CoA ile üç malonil-CoA molekülünü birleştirir

Halka Kapanması

Molekül içi Claisen/Friedel-Crafts tipi halka kapanmasıyla şalkon iskeletini oluşturur

Hassas Konumlandırma

Substratlar aktif bölgede o kadar hassas konumlandırılır ki yan ürün oluşmaz



Şalkon Sentaz ve Orbital Steering

Enzimin aktif bölgesi iki loblu, korunaklı bir boşluktur; reaksiyon bu boşlukta gerçekleşir.

> "Yönlendirme" kelimesi, perde arkasındaki yönlendiriciye işaret eder. Kör atomların kendi kendilerini angstrom hassasiyetiyle hizalaması, ancak üstün bir İlim ve İradenin tecellisiyle açıklanabilir.

10 Derecelik Sapma

Yalnızca 10 derecelik açı sapması reaksiyon hızını binlerce kat düşürebilir

Orbital Steering

Bu hassasiyete **Yörünge Yönlendirmesi** denir

Fail Değil, Görevli: Kalemin Şiir Yazmaması

Bilimsel dilde sıkça kullanılan "katalizör reaksiyonu yaptı" veya "enzim sentezledi" ifadeleri birer mecazdır.

> "Kalem şiiri yazdı" demek gibidir. Kalem yalnızca bir araçtır; şiiri yazan şairdir.

Lewis Asitleri

Aktivasyon enerjisini düşürmekle **görevlendirilmiş** birer araçtır

Katalizörün Yapısı

Katalizörün elektron açığı, diğer molekülü aktive edecek şekilde **ayarlanmıştır**

Atomların Rolü

Atomlar, kendilerine verilen emri uygulayan sadık memurlardır

Genel Değerlendirme

Friedel-Crafts reaksiyonları; HOMO-LUMO etkileşimlerinden Sigma Kompleksi'ne, orbital yönlendirmesinden bölgesel seçiciliğe kadar hassas bir mekanizmayla işletilmektedir.

Uygulama Alanları

Bu mekanizma; İbuprofen ve Donepezil gibi ilaçların, asetofenon gibi kokuların ve şalkon gibi biyolojik koruyucuların üretiminde kullanılır

İnsanlığın Keşif Yolculuğu

Boots'tan BHC'ye geçiş, insanlığın kâinattaki "iktisat" ve "hikmet" prensiplerini keşfetme çabasının somut adımıdır

Nihai Hakikat

Tüm bu süreç, kör atomların değil; onları ilim, irade ve kudretle çalıştıran bir Sanatkâr'ın eserini gösterir